

### *Литература*

1. Мойбенко О.О., Сагач В.Ф., Шаповал Л.М. та співавт. Роль ендотелію та біологічно активних речовин ендотеліального походження в регуляції кровообігу і діяльності серця // Фізіол.Ж.-1997. – Т. 43, №1-2.-С.3-18.
2. Bolotina V.M., Najibi S., Palacino J.J. et al. Nitric oxide directly activates calcium-dependent potassium channels in vascular smooth muscle // Nature.-1994. – Vol.368, №6474. - P.850-853.
3. Lucas K.A., Pitari G.M., Kazerounian S. et al. Guanylyl cyclases and signalling by cyclic GMP // Pharmacol.Rev.-2000.-Vol.52, №3-P.375-413.
4. Pfeifer A., Klatt P., Massberg S. et al. Defective smooth muscle regulation in cGMP kinase I-deficient mice // EMBO J. – 1998. – Vol.17, №7. – P.3045-3051.

## **ОСОБЕННОСТИ ЭФФЕКТОВ АДФ НА СОКРАТИТЕЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ СЕРДЦА И КОРОНАРНЫЙ ПОТОК ПРИ БЛОКАДЕ СИНТЕЗА NO**

**Антоненко А.Н., Суворова Т.А.**

*Институт радиобиологии НАН Беларуси, г. Минск*

### *Введение*

Важная роль в регуляции кровообращения принадлежит эндотелию сосудов. NO является основным вазодилататором эндотелиального происхождения, а также медиатором взаимодействия эндотелиоцитов с тромбоцитами и, следовательно, играет одну из главных ролей в обеспечении антиагрегационных свойств крови. Известно, что агрегирующие тромбоциты высвобождают вазоактивные вещества: АДФ, серотонин, тромбин и другие. Установлена способность АДФ взаимодействовать с эндотелием сосудов и вызывать NO-опосредованную вазодилатацию. Если констрикторные и агрегационные механизмы преобладают над дилаторными и антиагрегационными, то наступают тромбообразование и коронароспазм. Для нормального функционирования сердца необходим непрерывный и достаточный коронарный кровоток. Исходя из вышеизложенного, представляется актуальным установить роль NO-опосредованных механизмов в реализации кардиотропных и вазоактивных свойств продуктов агрегации тромбоцитов, в частности, АДФ.

### *Материалы и методы исследований*

Эксперименты выполнены на белых крысах-самках зрелого возраста (6 мес.). Под тиопенталовым наркозом (60 мг/кг внутривенно)

но) сердце изолировали по методу Лангендорфа и перфузировали в условиях постоянного давления (60 мм рт.ст.) оксигенированным раствором Кребса-Хензелейта при pH 7,4 и  $t=37^{\circ}\text{C}$ . Сердце сокращалось при функционировании собственного водителя ритма. Регистрировали и анализировали: частоту сердечных сокращений (ЧСС, сок./мин), максимальное внутрижелудочковое давление ( $P_{\text{max}}$ , мм рт.ст.), скорости его нарастания ( $+dP/dt_{\text{max}}$ , мм рт. ст./с) и падения ( $-dP/dt_{\text{max}}$ , мм рт. ст./с), объемную скорость коронарного потока (ОСКП, мл/мин). Кардиотропные эффекты АДФ ( $10^{-8}$ - $10^{-6}$ М) регистрировали на фоне блокады NO-синтазы  $N^{\omega}$ nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME,  $10^{-5}$ М).

### *Результаты и их обсуждение*

Введение в перфузионный раствор L-NAME оказывало модифицирующее влияние на основные характеристики биомеханической функции сердца. Кардиотропное действие начиналось на 2-й минуте после введения блокатора и заключалось в снижении показателей хронотропной и инотропной функций сердца, а также ОСКП.

Полученные результаты свидетельствуют, что L-NAME оказывает отрицательное хронотропное и инотропное действия на сердце, а также снижает коронарный поток. L-NAME-опосредованная брадикардия, наблюдаемая в наших экспериментах, может быть обусловлена прямым влиянием блокатора NO на синоатриальный узел [1]. Уменьшение коронарного потока, в первую очередь, связано с устранением базального высвобождения NO из эндотелия коронарных сосудов, что приводит к увеличению их тонуса. Негативный инотропный эффект L-NAME на сердце, на наш взгляд, связан с ингибированием синтеза NO непосредственно в кардиомиоцитах и (или) с уменьшением коронарного потока. Известно, что NO является лигандом для растворимой гуанилатциклазы и при их взаимодействии увеличивается внутриклеточная концентрация цГМФ. Это приводит к ингибированию фосфодиэстеразы-III цАМФ и, соответственно, гидролиза данного соединения, в результате чего увеличивается ток  $\text{Ca}^{2+}$  в клетку по каналам L-типа [2,3].

АДФ изменял основные параметры биомеханической функции изолированного сердца. ЧСС в ответ на действие АДФ уменьшалась. Показатели инотропной функции также снижались при  $10^{-8}$ - $10^{-7}$ М данного вещества в растворе. Однако после введения в перфузионный раствор АДФ в концентрации  $10^{-6}$ М систолическое давление достоверно увеличивалось, а максимальные скорости его нарастания и падения при данной концентрации агониста не изменялись. АДФ в концентрации  $10^{-8}$ - $10^{-7}$ М снижал также величину ОСКП.

Как свидетельствуют результаты проведенных исследований, АДФ оказывает отрицательное хронотропное действие на изолированное сердце, уменьшает величину коронарного потока, а также модифициру-

ет инотропную функцию миокарда, снижая ее в концентрации  $10^{-8}$ - $10^{-7}$  М и повышая при  $10^{-6}$  М в растворе. Отрицательный инотропный и хронотропный эффект АДФ, очевидно, опосредован  $P_1$ -рецепторами. Положительный инотропный ответ сердца на действие АДФ в концентрации  $10^{-6}$  М, по-видимому, связан со стимуляцией  $P_2$ -рецепторов. Установлено, что при взаимодействии этих рецепторов с аденозиновыми агонистами увеличивается внутриклеточная концентрация  $Ca^{2+}$  за счет их поступления через каналы L-типа. Незначительное снижение коронарного потока изолированного сердца при действии АДФ, по всей видимости, связано, в первую очередь, с общим кардиодепрессивным эффектом агониста. Наряду с этим нельзя исключать непосредственное влияние АДФ на тонус коронарных сосудов. Установлены два подкласса  $P_2$ -рецепторов:  $P_{2\alpha}$  и  $P_{2\gamma}$ . Стимуляция  $P_{2\alpha}$ -рецепторов, находящихся на мембране гладкомышечных клеток сосудистой стенки, приводит к вазоконстрикторной реакции, а стимуляция  $P_{2\gamma}$ -рецепторов, находящихся на мембране эндотелиальных клеток сосуда, - к вазодилатации [4]. Общая реакция сосуда при этом определяется соотношением эффектов стимуляции  $P_{2\alpha}$ - и  $P_{2\gamma}$ -рецепторов.

Установлены особенности эффектов АДФ на биомеханические показатели работы изолированного сердца после блокады синтеза NO. Отрицательный хронотропный ответ сердца на действие АДФ в концентрации  $10^{-8}$ - $10^{-7}$  М повышался. На фоне блокады синтеза NO  $P_{\max}$  увеличивалось при низкой концентрации АДФ ( $10^{-8}$  М), тогда как без блокады NO-синтазы АДФ вызывал противоположный эффект. Максимальные скорости нарастания и падения внутрижелудочкового давления снижались при  $10^{-7}$ - $10^{-6}$  М АДФ в растворе с L-NAME, но в значительно большей степени, чем без него. На фоне ингибирования NO-синтазы АДФ не изменял величину ОСКП.

Повышение отрицательного хронотропного действия АДФ на изолированное сердце крысы после блокады синтеза NO может свидетельствовать об участии NO в пуринергической регуляции хронотропной функции данного органа. Установленный в наших исследованиях противоположный характер эффектов АДФ на сократительную активность миокарда в условиях ингибирования NO-синтазы и без него может быть связан с изменением механизмов реализации  $P_1$ - или  $P_2$ -рецепторной стимуляции при действии L-NAME. Сохранение ОСКП в пределах исходных значений свидетельствует об отсутствии реактивности коронарных сосудов крысы на АДФ в условиях ингибирования NO-синтазы. Однако на основании этого и изложенного выше нельзя судить о роли NO в АДФ-опосредованной регуляции сосудистого тонуса. По всей видимости, в данной экспериментальной модели коронарный поток определяется, главным образом, эффектами АДФ на сокра-

тельную активность сердца и, в меньшей степени, эффектами агониста на тонус коронарных сосудов.

#### *Литература*

1. Sears C.E., Choate J.K., Paterson D.J. Inhibition of nitric oxide synthase slows heart rate recovery from cholinergic activation // J.Appl. Physiol.- 1998.- V.84.-P.1596-1603.
2. Kojda G., Kottenbarg K., Nix P. et al. Low increase in cGMP induced by organic nitrates and nitrovasodilators improves contractile response of rat ventricular myocytes // Circ. Res.- 1996.- V.78.- P.91-101.
3. Shirayama T., Pappano A.J. Biphasic effects of intrapipette cyclic guanosine monophosphate on L-type calcium current and contraction of guinea pig ventricular myocytes // J. Pharm. Exp. Ther.- V.279.- P.1274-1281.
4. Pearson J.D. Purine nucleotides as regulators of vessels tone // Biochem.Soc.Trans.- 1988.- V.16, N4.- P.480-482.

### **ВОЗМОЖНОСТЬ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ ТОНУСА КОРОНАРНЫХ СОСУДОВ ПРИ ОСТРОЙ КРОВОПОТЕРЕ N-АЦЕТИЛЦИСТЕИНОМ**

**Беляева Л.Е., Шебеко В.И., Солодков А.П., Долженкова Е.В.**

*Государственный медицинский университет, г. Витебск*

Выживаемость организма в условиях острой кровопотери существенным образом зависит от сохранения коронарного кровотока на уровне, обеспечивающем поддержание сократительной активности миокарда. Ранее нами было показано, что после 2-часовой постгеморрагической артериальной гипотензии снижается базальный тонус коронарных сосудов и нарушается их способность к ауторегуляции. Увеличение базальной и стимулированной продукции оксида азота в сосудах сердца, несомненно, является одной из главных причин этих нарушений [1,3]. Установлено также, что при острой массивной кровопотере увеличивается продукция активных форм кислорода в миокарде [6]. Это создает условия для образования больших количеств пероксинитрита  $\text{ONOO}^-$ , который в высоких концентрациях способен нарушать механизмы регуляции сосудистого тонуса и подавлять сократительную активность миокарда. Применение неселективных ингибиторов NO-синтазы для коррекции нарушений сосудистого тонуса при геморрагическом шоке оказалось малоэффективным. Поэтому поиск новых подходов к терапевти-